FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 THÈSE N° 235

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger SALEM

Né le 23 Juillet 1938 au Caire (Egypte)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 8 Avril 1970

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANDROGENES OVARIENS

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Roger SALEM

Né le 23 juillet 1938 au Caire (Egypte)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le
8 avril 1970

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANDROGENES OVARIENS

-:-

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0096

A mes Parents

En témoignage de ma très profonde
affection et de toute ma
reconnaissance

A mes soeurs

A mes frères

A ma fiancée

En témoignage de mon amour et de
toute mon affection pour son
constant encouragement

A Léon Saranga

En témoignage d'une vieille
amitié tout au long d'une route
semée d'épreuves et de joies

Il m'a été d'un appui constant
et efficace

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur de la Chaire de Pathologie médicale

Officier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur F. LEPAGE

Professeur de la Chaire de Clinique obstétricale

Gynécologue accoucheur de la Maternité de Baudelocque

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur J. HUGUIER

Professeur de Clinique gynécologique

Chirurgien de l'Hôpital Broca

Monsieur le Professeur E. HERVET

Gynécologue accoucheur de la Maternité de l'Hôpital Tenon

Chevalier de la Légion d'honneur

Qu'ils soient tous remerciés de la qualité de leur enseignement et qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect

A Monsieur le Docteur JAMAIN

Membre du Collège de Médecine

Avec ma reconnaissance pour
sa sollicitude et sa grande
bienveillance

Il m'a beaucoup appris et
m'apprendra tellement encore

Aux assistants de mes Maîtres

Monsieur le Professeur SUREAU

Monsieur le Professeur CERBONNET

Monsieur le Docteur SCALI

Monsieur le Docteur BARRAT

Monsieur le Docteur LETESSIER

Avec toute ma reconnaissance

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES ANDROGENES OVARIENS

-:-

I.

INTRODUCTION

L'ovaire occupe en endocrinologie une place à part, parce qu'il s'agit en fait d'une glande comportant trois formations, qui présente de façon cyclique des modifications portant sur le volume, la morphologie, la fonction secrétoire. Depuis la puberté jusqu'à la ménopause, l'ovaire va être sous la dépendance du développement folliculaire, qui lui-même relève de l'action conjointe de la sécrétion de l'hormone folliculino-stimulante FSH et de l'hormone lutéinisante LH qui elle-même possède un triple effet sur l'ovaire. On peut considérer l'ovaire sous l'angle de sa sécrétion hormonale, comme un organe triple comportant :

- le follicule de DE GRAAF : c'est un oeuf entouré de cellules de la granulosa et de cellules thécales, séparées par une lamina propria ; seule la couche thécale est vascularisée ;

- le corps jaune : l'ovulation aboutit à la formation d'un corps jaune secrétoire, à partir et des cellules de la granulosa et des cellules thécales. Il se produit des modifications de la vascularisation de la granulosa et de la perméabilité de la lamina propria ;

- le stroma cortical ovarien enfin, présentant deux types cellulaires différents : les cellules thécales, qui après avoir regressé se sont incorporées à la masse du stroma, et des cellules originaires du tissu interstitiel proprement dit.

L'ovaire secrète des stéroïdes, mais il est difficile d'en rattacher l'origine à chacune de ces structures anatomiques. Selon SAVARD, RICE et MARSCH, on peut penser que deux facteurs commandent cette production globale des stéroïdes ovariens : la masse cellulaire de chaque formation ovarienne, d'une part, la nature, le taux des gonadotrophines endogènes agissant à leur niveau. Il y aurait ainsi une compartimentation de la stéroïdogénèse ovarienne selon que son origine se situe au niveau du follicule, du corps jaune, du stroma non germinatif de la glande. Nous reviendrons plus loin en détail sur ces faits, dont d'emblée néanmoins nous apercevons la complexité.

Notre propos est d'étudier non pas la sécrétion ovarienne dans son ensemble, mais seulement la fraction androgénique, qui a sur le plan anatomoclinique des incidences distinctes et importantes : un excès de sécrétion de stéroïdes androgènes mène en effet aux syndromes dits d'hyperandrogénie avec pour expression la plus caractéristique le virilisme, l'hirsutisme de la femme.

Mais ici encore nous allons nous heurter à des complications supplémentaires :

- parce que les stéroïdes androgènes actuellement connus sont sécrétés par l'ovaire, mais

aussi par le cortex surrénalien (et par le testicule chez l'homme) ; il va donc devenir difficile d'attribuer un syndrome d'hyperandrogénie à une sécrétion ovarienne, ou cortico-surrénale : distinction qui pourtant a une importance décisive tant étiopathogénique que thérapeutique ;

- parce que les androgènes, ovariens ou non, connaissent des interconversions au niveau du plasma sanguin et des organes métaboliques, dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats de dosages au niveau de la sécrétion sanguine et de la production urinaire des principaux stéroïdes androgènes. Comme le testicule, l'ovaire fait la synthèse des androgènes, mais il les transforme en grande part en oestrogènes. Ce n'est que dans les états physiopathologiques ou lésionnels que les perturbations ou la défaillance des fonctions de l'ovaire que celui-ci va devenir un organe à potentiel masculin, secrétant des hormones mâles qui bientôt vont s'exprimer sur le plan clinique.

L'étude des androgènes ovariens, qui a fait l'objet de tant de publications scientifiques et cliniques, a donc un double intérêt, dogmatique, physiopathologique, et pratique, clinique. Des spécialistes de premier plan, dans le domaine de l'hormonologie, de l'endocrinologie, de la biochimie, ont publié le résultat de leurs recherches, et nous ne pourrons que très modestement nous y reporter. Si cependant nous entreprenons le petit exposé ici présenté, c'est que nous pensons qu'au seuil de notre carrière médicale, dans laquelle la gynécologie et l'endocrinologie occuperont certainement une place importante, il nous a paru intéressant de faire une synthèse d'ensemble des notions ac-

tuellement admises, et de les confronter avec les faits cliniques quotidiennement observés.

Nous avons donc établi le plan de travail que voici : tout d'abord nous décrirons les fonctions endocriniennes de l'ovaire normal, avec sa sécrétion spontanée de stéroïdes dont nous dirons la biogénèse, avec aussi sa réponse à la stimulation expérimentale ou thérapeutique aux gonadotrophines humaines ; puis nous verrons quels sont les principaux androgènes secrétés par l'ovaire normal, chez la femme normale, en indiquant les différences observées avec ces mêmes sécrétions chez l'homme ; nous aborderons alors l'aspect pathologique de la question : ayant précisé l'origine ovarienne de certaines hyperandrogénies à distinguer ainsi des formes d'origine cortico-surrénale, nous rappellerons comment se comportent les androgènes ovariens dans certains syndromes virilisants, certains hirsutismes (plus souvent d'origine cortico-surrénalienne) ; nous verrons ce que sont les tumeurs ovariennes avec hyperandrogénie, les ovaires micropolykystiques ou dystrophiques, le syndrome de STEIN LEVENTHAL.

Ainsi seront rapprochés des perturbations physiopathologiques de la stéroïdogénèse ovarienne et des états pathologiques cliniques dont l'origine doit être définie si l'on veut en obtenir la correction.

o

Mais avant d'entrer dans le vif du sujet, nous voudrions rappeler quelques noms, quelques dates, quelques faits qui jalonnent ces dernière-

res années l'histoire des recherches consacrées aux fonctions endocriniennes de l'ovaire normal et pathologique, et plus précisément sous l'angle de la stéroïdogénèse et de la sécrétion androgénique de la glande.

Dès 1949, W.H. STERNBERG étudiait la fonction androgénique des cellules ovariennes hyperplasiées ou tumorales, au niveau du hile de la glande. Neuf ans plus tard, en 1958, TEILUM proposait une classification des androblastomes testiculaires et ovariens, et des tumeurs à cellules de Sertoli. Mais cette même année, une mise au point des hyperandrogénies féminines post-pubertaires fut faite à un Colloque tenu à Paris. Dans une Introduction physiologique et clinique, VAGUE et ses collaborateurs rappelaient que chez la femme, les androgènes sont sécrétés par la surrénale et par l'ovaire, peut-être sous l'influence croisée de l'ACTH et de l'hormone lutéinique. Ces auteurs pensaient que les androgènes ovariens, comme les androgènes testiculaires, interviennent dès la puberté et pour suivre leur action au cours de la vie génitale. Mais la distinction étiologique parut difficile, et l'on parla d'hyperandrogénies probablement d'origine ovarienne lorsqu'il y a obstacles à l'ovulation et à la formation de corps progestatifs normaux.

Pour VAGUE, les hyperandrogénies féminines post-pubertaires se divisent en : hypertrichoses idiopathiques, rares, et qui supposent l'intégrité des fonctions surrénales et ovariennes ; les hyperandrogénies surrénales certaines, bien délimitées, et les hyperandrogénies avec lésions et troubles fonctionnels de l'ovaire, sans atteinte surrénale macroscopique, et qui relèvent des tumeurs et des scléro-kystoses de l'ovaire.

Au même colloque, PHILIPP et STANGE montraient que deux systèmes cellulaires apparentés, provenant tous deux du mésenchyme :

- les cellules de la thèque interne dans le parenchyme
- les cellules du hile ovarien

peuvent sous la stimulation des hormones gonadotropes lutéinisantes produire des androgènes.

GILBERT DREYFUS à ce Colloque apportait 25 observations de virilisme pilaire pur post-pubertaire avec hyperandrogénie biologique. Le chiffre des 17 cétostéroïdes était soit normal, soit augmenté, mais toujours le taux des androgènes virilisants a été trouvé augmenté. Toutefois, l'hypercorticisme peut être lié à l'ACTH, à l'hormone lutéinisante, à moins qu'il ne s'agisse d'un hyperovarisme lié à l'hormone lutéinisante. L'auteur reconnaît que la preuve biologique d'une origine ovarienne n'a pu être fournie, la question ne paraissant pouvoir être tranchée que par des explorations dynamiques.

En 1959, VARANGOT donne le résultat de dosages comparatifs des androgènes sanguins au niveau du sang veineux périphérique et du sang ovarien. A partir de 1961, MAUVAIS-JARVIS s'attaque au problème de la stéroïdosynthèse androgène au niveau de l'ovaire. Il précise les anomalies endocriniennes qui caractérisent le syndrome de STEIN LEVENTHAL. En 1966, MAUVAIS-JARVIS proposera une classification des hyperandrogénies ovariennes pathologiques :

- les tumeurs ovariennes virilisantes, arrhénoblastomes, tumeurs virilisantes à cellules lipoïdes, tumeurs du hile ovarien ;

- l'ovaire micropolykystique, la triade décrite par STEIN et LEVENTHAL en 1935 consistant en une ovarite micropolykystique, une insuffisance lutéale absolue, une hypertrichose, à laquelle les progrès de la biochimie et de l'hormonologie ont permis d'ajouter la notion d'hyperandrogénie : l'étude de la production et de la circulation de testostérone dans ce syndrome montre une majoration brusque constante de ces chiffres ; sa provenance ovarienne étant établie ; toutefois, le mécanisme physiopathologique de l'apparition d'une hyperandrogénie dans ces conséquences demeure obscur (1966). Les tests dynamiques établis par JAYLE et MAUVAIS-JARVIS ont alors permis de préciser l'origine ovarienne d'une hyperandrogénie. Mais l'identification de la lésion gonadique demeurait difficile ; J. THOYER ROZAT a eu l'idée de recourir à la coelioscopie, que l'on peut compléter d'une biopsie ovarienne.

Le métabolisme des androgènes a été étudié par MAUVAIS-JARVIS, JAYLE et DECOURT après administration de stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation (1965) ; RICE et SAVARD ont précisé le siège et le mécanisme de la stéroïdogène ovarienne, en particulier en ce qui concerne les androgènes ; HAMWI observe un phénomène de synthèse de la testostérone dans une tumeur ovarienne de Brenner ; DIGNAM étudie les androgènes plasmatiques chez la femme ; CARCASSONNE apporte des cas d'hyperandrogénies par dystrophie ovarienne ; JAYLE propose un diagnostic biochimique de l'hyperandrogénie ovarienne ; CONTI dose la testostérone plasmatique dans l'hirsutisme et le virilisme ovariens ; BEGUE étudie la sécrétion des androgènes et des oestrogènes par l'ovaire humain normal ; toutefois BEAULIEU insiste sur la complexité du métabo-

lisme des androgènes et cherche à interprèter les résultats obtenus ; ces recherches sont également faites dans l'hirsutisme. MAHESH en 1966 précise la sécrétion androgénique dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL ; LLYOD cherche quels sont les taux plasmatiques et urinaires de testostérone et 17-cétostéroïdes chez les femmes atteintes d'hirsutisme ou porteuses de polykystose ovarienne. HORTON dose l'androsténédione dans les veines ovariennes et le plasma périphérique au cours d'une castration pour cancer du sein.

L'origine ovarienne de la sécrétion androgénique semble probable à FRADIN et ISIDOR dans les syndromes androgéniques de la gestation et les hyperplasies théco-interstitielles ovariennes. RIVAROLA montre comment se comporte la sécrétion androgénique au niveau de l'ovaire normal, polykystique ou néoplasique (1967). BARDIN montre quel est le métabolisme de la testostérone et de l'androsténédione chez les femmes normales, ou atteintes de virilisme, ou de polykystose ovarienne.

ARCEO décrit la conversion de l'androsténédione en oestrogènes au niveau des fractions sous-cellulaires du corps jaune dans le cycle normal. La biogénèse des stéroïdes ovariens est exposée en 1968 par MAUVAIS-JARVIS et BERCOVICI, qui publient également les taux normaux et pathologiques des principaux androgènes chez la femme.

Cette rapide revue nous montre l'abondance de la littérature consacrée à la question, et surtout la rapidité des acquisitions faites dans le domaine des androgènes d'origine ovarienne.

II

FONCTIONS ENDOCRINIENNES DE L'OVAIRE NORMAL

La biogénèse des stéroïdes au niveau des ovaires humains, normaux et pathologiques, a fait ces dernières années l'objet de multiples recherches aboutissant d'abord à une clarification des aspects biochimiques des différents tissus gonadaux. Il a d'abord été défini les voies métaboliques conduisant du cholestérol aux hormones stéroïdes physiologiquement les plus importantes, d'abord sur les ovaires d'animaux, mais aussi au niveau de l'ovaire humain. On a pu distinguer à l'intérieur de l'ovaire des compartiments de stéroïdogénèse indépendants, chacun assurant le contrôle séparé d'une hormone tropique.

RYAN et SMITH ont montré que les produits principaux du follicule de l'ovaire humain, l'oestrone et l'oestradiol-17 bêta étaient formés selon la voie métabolique conventionnelle :

cholestérol —>prégnenolone —>progestérone —> 17-hydroxyprogestérone —>delta 4 - androsténe 3,17-dione —> oestrone et oestradiol-17 bêta ; il semble qu'il n'y ait que peu ou pas de testostérone synthétisée.

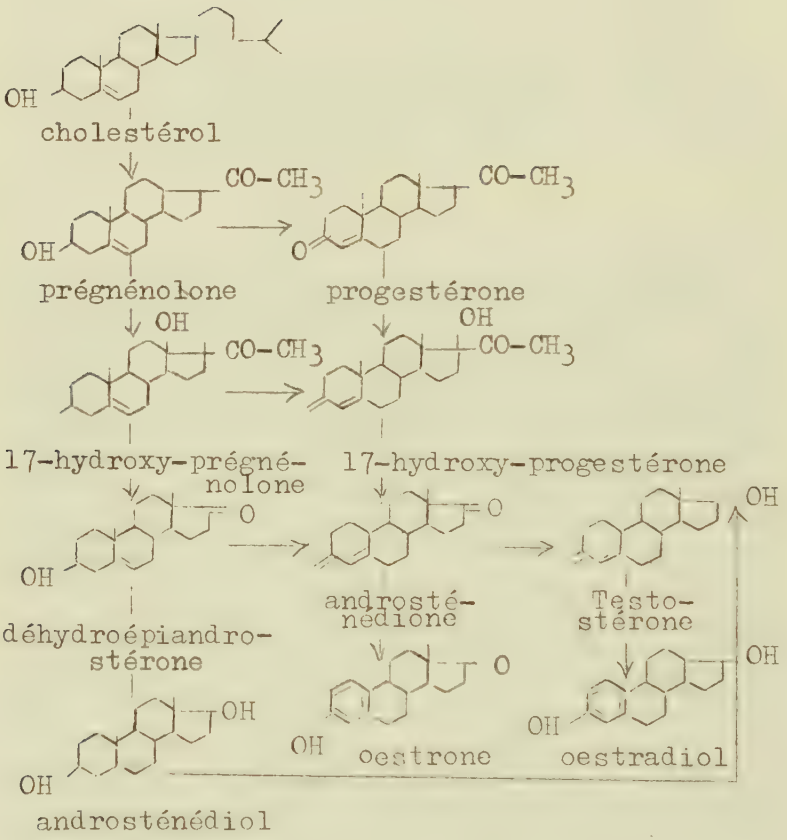

Schéma général de la biogénèse des stéroïdes ovariens

d'après MAUVAIS-JARVIS et BERCOVICI

Mais il existerait également une autre voie métabolique comprenant la séquence :

cholestérol —>prégnénolone —>17-hydroxy-prégnénolone —>(3 bêta 17-dihydroxy-delta 5 prégnène 3-one —>déhydroépiandrostérone —> delta 4-androstènedione —>oestrone et oestradiol-bêta 17. La synthèse des stéroïdes serait contrôlée à la fois par la FSH et par LH.

Le corps jaune humain dorme de la progestérone et des oestrogènes par la première des voies indiquées. La voie 3-bêta-hydroxy-delta 5 ne paraît pas exister dans ce compartiment de l'ovaire humain (RYAN 1963) puisque la DHA n'est pas formée in vitro selon HAMMERSTEIN (1964).

Un troisième compartiment de l'ovaire humain normal, la partie médullaire, qui contient principalement des cellules du stroma, quelques cellules du hile et des cellules interstitielles, synthétise les stéroïdes androgènes, la déhydroépiandrostérone, la delta 4-androsténédione et la testostérone, plus une faible quantité d'oestrogènes. La synthèse de ces stéroïdes est sous la dépendance des gonadotropines hypophysaires et chorioniques à action lutéinisante. Les stéroïdes produits par cette partie de l'ovaire ressemblent à ceux du testicule, ce qui reflète l'origine embryologique commune des deux tissus ; le stroma ovarien peut fonctionner probablement comme une glande séparée à sécrétion interne.

Les stéroïdes produits par les trois compartiments de l'ovaire diffèrent qualitativement ; en particulier en ce qui concerne le stroma ovarien, qui est capable de synthétiser les androgènes ; on peut ainsi penser qu'une interruption de la décharge cyclique de gonadotropines pitui-

taires peut aboutir à un apport désordonné d'androgènes du compartiment du stroma vers l'effluent ovarien : ce qui explique certains titres élevés de testostérone plasmatique, et l'apparition de virilisme ou d'hirsutisme.

Selon LLOYD (1964), il se produirait une élévation du taux de testostérone plasmatique dans le sang de la veine ovarienne chez la femme normale au moment de l'ovulation.

Donc trois formations anatomiques et biochimiques existent au niveau de l'ovaire : follicule de DE GRAAF, corps jaune, stroma cortical. Il est difficile d'attribuer individuellement à ces structures leur part respective dans la production globale des divers stéroïdes ovariens. De toutes façons, il faut se rappeler que la stéroïdogénèse passe obligatoirement par le cholestérol, les stéroïdes étant formés à partir de l'acétate, corps à deux atomes de carbone, carrefour métabolique qui dérive à la fois du métabolisme hydrocarboné et du métabolisme lipidique.

Sous l'action d'une 20 alpha-hydroxylase, puis d'une 20-22 desmolase, le cholestérol se transforme en prégnénolone ; puis à partie de celle-ci il y a un métabolisme propre aux stéroïdes à 21 atomes de carbone, puis formation des stéroïdes à 19 atomes de carbone, qui sont les androgènes ; enfin, formation de stéroïdes à 18 atomes de carbone avec aromatisation du noyau A : les oestrogènes.

Le follicule de DE GRAAF est susceptible de former des stéroïdes à 21 atomes de carbone, à 19 et à 18 atomes de carbone : le follicule est capable d'élaborer du cholestérol, de la prégné-

nolone, de la 17-hydroxyprogestérone, de l'androsténédione et des oestrogènes dont le rendement est d'autant plus important que le précurseur utilisé est plus proche dans l'échelle de la biogénèse (RYAN).

Le corps jaune féminin, composé de cellules thécales et de cellules de la granulosa, est responsable de la sécrétion de progestérone et d'oestrogènes en phase lutéale. In vitro, le corps jaune humain forme sept stéroïdes, prégnénolone, progestérone, 20-alpha-hydroxyprogestérone, 17-hydroxyprogestérone, androsténédione et oestradiol-17-bêta, mais pas de déhydroépiandrostérone ni de testostérone. Les données recueillies in vitro font admettre que le corps jaune humain possède l'équipement enzymatique qui lui permet d'élaborer des androgènes et des oestrogènes.

Le stroma cortical ovarien enfin, comporte deux types de cellules : les unes sont à point de départ endocrinien, les autres, les cellules thécales, ont régressé et se sont incorporées à sa masse. Anatomiquement, le stroma paraît différent du hile ovarien. Mais les arrhénoblastomes, développés aux dépens du stroma, sont sous l'angle histochimique très voisins des tumeurs des cellules hilaires et des tumeurs des cellules de Leydig testiculaires. Le stroma cortical possède des activités enzymatiques ; in vitro SAVARD a constaté qu'à partir de l'acétate, le stroma forme des traces de progestérone, de la prégnénolone, de la 17-hydroxyprogestérone, et aussi de la déhydroépiandrostérone, de l'androsténédione, et surtout de la testostérone, alors que les oestrogènes sont formés en quantité moindre. On a pu dire que la biogénèse du stroma cortical ovarien et de l'interstitium testiculaire sont identiques qualitativement en ce qui

concerne leur possibilité de fabriquer de la testostérone.

In vivo, la sécrétion ovarienne de testostérone est infime. La différence de concentration entre le sang veineux ovarien et le sang veineux périphérique est insignifiante. Le taux de sécrétion de testostérone, calculé par la méthode des clearances métaboliques, est de 0,34 mg/24 heures (HORTON) ; chez la femme, l'androgène majeur est l'androsténédione ; dans le sang de la veine ovarienne, on trouve 20 fois plus d'androsténédione que de testostérone. La sécrétion quotidienne d'androsténédione est de 4 mg environ chez la femme, chez qui 40 pour cent de la testostérone circulante provient de l'androsténédione mise en circulation. Dans certains états pathologiques (ovaire polykystique), on a trouvé une différence des taux dans le sang veineux, périphérique et ovarien, faisant évoquer une sécrétion de testostérone par l'ovaire lui-même. Le stroma ovarien paraît donc représenter une formation potentiellement androgénique. La stéroïdogénèse ne paraît pas influencée par FSH, mais par LH qui induirait la formation d'un système enzymatique pré-établi dans chaque groupe cellulaire, lequel est responsable de la formation des stéroïdes correspondants.

Les stéroïdes androgènes actuellement connus sont sécrétés par le testicule, le cortex surrénalien, l'ovaire. Sont surtout importants : la testostérone, la Delta-4-androsténédione et la déhydroépiandrostérone, libre ou conjuguée. Ces stéroïdes sont libérés dans la grande circulation, perfusent les organes cibles au niveau desquels ils agissent éventuellement, et gagnent le foie, où se produisent des réactions biochimiques par lesquelles la structure des stéroïdes

circulants est modifiée. La conjugaison des métabolites ainsi formés réalise les conditions d'hydrosolubilité nécessaires à leur excrétion urinaire, ce sont les 17-oxostéroïdes, qui ont une fonction cétone au niveau de leur carbone 17, qui représentent les métabolites urinaires des androgènes éliminés en plus grande quantité. Il y a donc lieu de distinguer entre la production sanguine d'un stéroïde actif et la production globale de ce même stéroïde qui additionne la quantité formée au niveau plasmatique et la quantité produite au sein des organes du catabolisme, foie en particulier, et qui n'a donc pas circulé.

Tous les androgènes circulants sont liés à une protéine, albumine s'il s'agit de stéroïdes biologiques inactifs, globuline (non encore identifiée) s'il s'agit de stéroïdes très actifs, testostérone et androgènes à fonction hydroxylée en 17-bêta. La méthode de dilution isotopique, qui consiste en une injection dans la grande circulation d'un stéroïde marqué de faible poids n'entrant pas en compétition avec le stéroïde endogène, permet de mesurer la sécrétion et la production des stéroïdes endogènes. La mesure de la production du stéroïde hormonal peut se faire :

- par la méthode sanguine, le stéroïde marqué injecté dans la grande circulation se diluant dans le pool hormonal et suivant le même destin que le stéroïde endogène, on détermine l'activité spécifique du stéroïde aux divers temps sur des prélèvements sanguins successifs et l'on arrive à calculer le rapport $\frac{\text{taux de sécrétion}}{\text{concentration plasmatique}}$ qui exprime la clearance métabolique de l'hormone étudiée ;

- par la méthode urinaire, exigeant que la totalité de la radio-activité injectée soit récupérée dans les urines pendant un temps donné.

La méthode radio-isotopique permet également d'apprécier les interconversions des androgènes, c'est-à-dire la conversion sanguine d'un stéroïde A en un stéroïde B : le premier est perfusé de façon continue sous forme d'un traceur. Mais indépendamment de la sécrétion proprement dite, l'injection de deux traceurs marqués différemment, par H 3 et C 14, permet d'apprécier le métabolisme des stéroïdes.

o

Mais à ces appréciations somme toute statiques, il faut ajouter les réactions obtenues par stimulation en recourant aux gonadotrophines humaines. Ainsi, on provoque ou on augmente telle sécrétion provenant de tel secteur de l'ovaire, dont on objective ainsi le mode réactionnel.

On sait que la biogénèse des hormones ovariennes est sous la dépendance étroite des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH, dont l'action varie d'ailleurs selon le type des cellules que ces hormones stimulent. On a pu ainsi établir que la sécrétion et même la nature des stéroïdes sécrétés par l'ovaire dépendaient du taux circulant des gonadotrophines, et de la masse de tissu ovarien ainsi stimulée. L'étude récemment publiée par MAUVAIS JARVIS, JAYLE, DECOURT et LOUCHART a permis d'établir que la nature et l'importance de la réponse ovarienne

à l'injection de gonadotrophines provenant de l'urine de femmes ménopausées paraissent surtout dépendre du degré de stimulation de la glande par les gonadotrophines endogènes. Le taux élevé de LH plasmatique, ou l'élévation du taux résiduel de l'androstérone et de l'étiocholanolone urinaires après exploration dynamique des ovaires par l'épreuve HCG (hormone gonadotrophine extraite de l'urine de femmes enceintes, dont l'activité biologique est proche de celle de l'hormone lutéinisante ou de l'hormone de stimulation testiculaire) et Déxaméthasone, feront prévoir une réponse explosive de la stimulation de l'ovaire par gonadotrophines humaines. On sait d'ailleurs comme plusieurs observations publiées le montrent, que sur le plan thérapeutique, les hyperstimulations ovariennes par les gonadotrophines ont pu dépasser leur but et entraîner des accidents.

Il nous faut maintenant envisager quelles sont la production et la sécrétion des principaux androgènes chez la femme normale - en comparant les taux avec ceux obtenus chez l'homme. Puis, il nous restera à considérer les états pathologiques qui chez la femme comportent une hyperandrogénie.

-:-

III

SECRETION DES PRINCIPAUX ANDROGENES CHEZ LA FEMME NORMALE

Nous envisagerons successivement la production et la sécrétion :

- de la testostérone
- de la Delta-4-androsténédione
- de la déhydro-épiandrostérone.

o

La testostérone : chez l'homme normal, l'hormone est surtout sécrétée par le testicule, avec un taux dans le sang veineux périphérique huit fois moindre que celui du sang veineux testiculaire. Mais si on compare les taux de sang veineux périphérique et surrénalien, on constate le faible rôle de la cortico-surrénale dans la production de la testostérone.

Dans le sang, la testostérone dosée correspond à la somme de l'androgène sécrété et de l'androgène provenant de la conversion des précurseurs (Delta-4-androsténédione et déhydro-

épiandrostérone), conversion sanguine qui est de 6 % pour la première et de 0,7 % pour la seconde : elle est donc négligeable chez l'homme dont la sécrétion de Delta-4-androsténédione est très minime.

Chez la femme normale : il n'a pas été possible d'objectiver in vitro la testostérone dans les tissus ovariens. Mais les dosages effectués au niveau du sang veineux ovarien ont donné des chiffres cinq fois plus élevés, pour la testostérone, que dans le sang veineux périphérique. Il n'en reste pas moins que chez la femme normale, la sécrétion ovarienne de testostérone reste infime, et à l'inverse de ce qui se produit chez l'homme, la testostérone circulante, qui est de l'ordre de 0,040 µg/100 ml provient presque exclusivement de la conversion de la Delta-4-androsténédione, et accessoirement seulement de la déhydro-épiandrostérone. La première est sécrétée en grande abondance, et fournit 70 % de la testostérone circulante donc susceptible d'avoir une activité biologique. Des recherches ont été faites en particulier par RIVAROLA, pour préciser le siège exact de cette conversion, en établissant la part du foie et celle du secteur extra-hépatique dans la production sanguine de testostérone à partir de la Delta-4-androsténedione :

. la part hépatique dans cette production serait de 15 % ; autrement dit, plus de 80 % de la testostérone plasmatique provenant de la réduction de la Delta-4-androsténedione sont formés en dehors du foie, sans que l'on connaisse le lieu, extra-hépatique, de cette conversion. On a observé in vitro que la Delta-4-androsténedione pouvait être réduite en testostérone sous l'action des hématies.

Chez la femme normale, la production sanguine de la testostérone par 24 heures est de 0,34 mg ; en calculant la quantité de testostérone issue de la Delta-4-androsténédione, qui est de 0,19 mg par 24 heures, et celle de la déhydro-épiandrostérone, qui est de 0,049 mg par 24 heures, la sécrétion vraie de la testostérone s'élève alors à 0,11 mg/24 heures.

Selon BARDIN, la clearance métabolique de la testostérone n'est que de 800 litres chez la femme normale, alors que chez l'homme normal elle est de 1.270 litres : différence que l'on pourrait expliquer par l'absence du métabolisme extra-hépatique de l'hormone et sa présence chez l'homme.

Lorsqu'on compare les taux de production de testostérone selon que l'on utilise la méthode urinaire : activité spécifique du glucuronide de testostérone, et la méthode sanguine : clearance métabolique, on constate une différence de 1,4 mg/24 heures : différence imputable chez la femme à la présence d'une production hépatique de testostérone, à partir du sulfate de déhydro-épiandrostérone pour 4 %, et de la Delta-4-androsténédione pour 40 %. Mais la testostérone circulante n'est jamais trouvée sous une forme libre, mais toujours sous une forme glucuro-conjuguée donc inactive.

o

La Delta-4-androsténedione :

Chez l'homme normal, cette hormone est sécrétée par la cortico-surrénale essentiellement, et très accessoirement par le testicule, sécré-

tion relativement moins importante que la conversion en Delta-4-androsténédione circulante de la testostérone et de la déhydro-épiandrostérone :

40 % de Delta-4-androsténédione proviennent de la testostérone ; 30 % de la déhydro-épiandrostérone. Dans le sang périphérique, le taux de Delta-4-androsténédione est de 0,060 microg/100 ml, soit une production sanguine de 4mg/24 heures. La clearance métabolique de ce stéroïde est de 2.300 litres/24 heures, taux supérieur au flux plasmatique hépatique : le tiers du métabolisme de la Delta-4-androsténédione serait donc extra-splanchnique. Plus de 80 % du stéroïde arrivant au foie proviennent du secteur vasculaire ; 40 % du stéroïde sont réduits en testostérone dans le foie, fraction qui sera immédiatement métabolisée et ne circulera jamais sous une forme libre. Par contre, la plus grande partie de la testostérone qui arrive au foie est oxydée en Delta-4-androsténédione avant d'être métabolisée, puis éliminée sous forme de 17-cétostéroïdes. La production hépatique de Delta-4-androsténédione est de 10 mg par 24 heures, et chez un homme normal, 75 % de la testostérone sont transformés en Delta-4-androsténédione.

Chez la femme normale : la Delta-4-androsténédione constitue un androgène circulant quantativement important, avec une concentration de 0,140 microg/100 ml, soit cinq fois plus que la concentration de la testostérone. Le stéroïde provient surtout de la cortico-surrénale, mais aussi de l'ovaire. Mais contrairement à ce qui s'observe chez l'homme, la proportion de Delta-4-androsténédione provenant de la conversion de divers précurseurs est inférieure à 1 % pour la testostérone, de 15 % pour la déhydro-

épiandrostérone. La production sanguine de l'androsténédione est de 3,4 mg/24 heures pour une clearance métabolique de 2.200 litres/24 heures : production sanguine supérieure à ce qu'elle est chez l'homme, mais inférieure à la production mesurée par les méthodes urinaires.

o

La déhydro-épiandrostérone :

Chez l'homme comme chez la femme, ce stéroïde androgène est sécrété sous la forme libre par les glandes sexuelles ; par contre elle est formée et sécrétée sous forme conjuguée uniquement par les surrénales dans les deux sexes. Les deux formes sont interconvertibles, encore que l'état d'équilibre se trouve finalement déplacé vers la forme conjuguée. La liaison sulfate en protégeant le stéroïde et en s'opposant à sa métabolisation, en assure l'élimination dans les urines, dans une proportion avoisinant 10 %. La clearance métabolique n'est que de quelques litres pour une production globale de 15 mg/24 heures et une concentration sanguine de 150 microg/100 ml. Le sulfate de déhydro-épiandrostérone résiste à la traversée du foie. Il faut que disparaisse la liaison sulfate pour que le stéroïde devienne actif et puisse être converti en Delta-4-androsténédione et en testostérone.

La déhydro-épiandrostérone, qui dans la circulation a une demi-vie courte, présente pour un taux de production de 3 mg/24 heures une clearance métabolique de 1.600 litres.

Ainsi 4 % du sulfate de déhydro-épiandrostérone participent à la production de testostérone par le foie ; on a établi qu'un système enzymatique cutané pouvait transformer directement ou indirectement la déhydro-épiandrostérone en testostérone.

Pour reprendre les termes de la conclusion de MAUVAIS-JARVIS et BERCOVICI : "L'homme et la femme sont différents quant à la nature et à la quantité des stéroïdes androgènes sécrétés. La testostérone est sécrétée par le tissu leydigien du testicule : c'est l'hormone de l'homme. Chez la femme, inversement, c'est la Delta-4-androsténédione qui contribue pour l'essentiel à la testostérone circulante. Néanmoins chez celle-ci la totalité de testostérone retrouvée dans le sang provient de l'ovaire (soit directement, soit, surtout, indirectement) car la castration fait disparaître toute trace de testostérone du plasma".

Il nous reste maintenant à aborder le chapitre de l'étude des états pathologiques ovariens comportant un état d'hyperandrogénie ovarienne - puisque aussi bien il existe également, ce que l'anatomophysiologie faisait prévoir, des hyperandrogénies cortico-surrénaliennes, la distinction n'étant pas toujours facile à faire.

-:-

IV

LES ANDROGENES OVARIENS DANS DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

Lorsqu'en pathologie gynécologique on parle d'hyperandrogénie, trop souvent il n'est pas précisé si les androgènes actifs en excès ont pour origine la corticosurrénale, ou l'ovaire. C'est là une distinction souvent difficile à faire et qui pourtant, en ce qui concerne l'angle sous lequel bnous avons abordé la question, est pour nous primordiale.

L'hyperandrogénie chez la femme a été définie par ARON BRUNETIERE dès 1958 comme un déséquilibre dans lequel l'augmentation absolue de la sécrétion androgénique importerait moins que son augmentation relative à la sécrétion oestrogénique. Pour cet auteur, il s'agissait d'états séborrhéiques et de leurs complications, de certains virilismes pilaires, très différents des hyperandrogénies des grands syndromes endocriniens. Mais cette conception par ailleurs sous-entend qu'il existe de très nombreux états dans lesquels ni l'ovaire, ni la corticosurrénale ne peuvent, valablement, être tenus pour responsables d'une dysharmonie ; elle exprime, bien davantage, une résultante dynamique d'ac-

tions hormonales multiples, synergiques et antagonistes qui seule intéresse en définitive les effecteurs. Il existe donc une multiplicité de situations toutes capables d'aboutir au même résultat, l'hyperandrogénie.

Chez les femmes hypertrichosiques par exemple, SENDRAIL et GLEIZES ont obtenu lors du fractionnement des stéroïdes urinaires de signification androgénique, des résultats discordants. Tantôt c'est la fraction corticale qui l'emporte : fraction B, vague III, déhydroépiandrostérone et iso-androstanolone, tantôt la fraction dite gonadique : fraction A, vagues IV et V, androstérone (A) et étiocholanone (E), tantôt même la fraction tenue pour dépourvue de signification androgénique (fraction C, vagues VI et VII, cétostéroïdes oxygénés en II). Les auteurs toulousains concluent qu'il n'est pas possible de préciser quel stéroïde est responsable de la poussée pilaire ; le caractère isolé de l'hypertrichose, dans les cas considérés, inciterait d'ailleurs à incriminer moins des conditions hormonales perturbées qu'une hyper-réceptivité de l'appareil pileux. C'est également cette notion de relativité qui apparaît dans le dosage chromatographique des oestrogènes urinaires pratiqué par RIVOIRE et POUJOL dans l'hirsutisme idiopathique par hydrolyse chlorhydrique et chromatographie sur papier avec repérage des fractions en lumière de WOOD, puis élution et dosage ; la femme normale élimine 5 à 20 microgr. d'oestradiol bêta et 25 microgr d'oestrone par 24 heures, mais pas d'oestriol qui n'apparaît que pendant la grossesse. En cas de virilisation, l'oestradiol est diminué, ou absent, d'où masculinisation du chromatogramme.

NETTER et ses collaborateurs, enfin, toujours

en 1958, ont étudié les 17-cétostéroïdes et les oestrogènes urinaires dans différentes circonstances, normales et pathologiques, et recherché comment se comporte l'équilibre androgéno-oestrogénique chez la femme. Le rapport androgènes/oestrogènes a été trouvé au voisinage de 1 avec des chiffres extrêmes de 0,7 à 1,4 chez les femmes anormalement réglées, avec l'hydrolyse chlorhydrique, ce rapport étant de 2 avec l'hydrolyse enzymatique ;

dans les spanioménorrhées et les hypoménorrhées, le rapport est bas, que ce soit par élévation de l'un de ses termes, ou diminution de l'autre terme (oestrogènes).

La recherche de ce rapport est sans intérêt dans les aménorrhées hormonales, où les oestrogènes sont constamment très bas ; dans les métrorragies fonctionnelles, toutes les valeurs sont possibles.

Pour THOYER ROZAT, l'origine ovarienne d'une hyperandrogénie peut être précisée par coelioscopie gynécologique, qui permet de préciser les caractères morphologiques des ovaires, l'aspect de leur corticale parfois autorise la biopsie. Il groupe comme suit les constatations coelioscopiques :

- déformation unilatérale d'un ovaire ;
- hypertrophie des deux gonades, avec modification éventuelle de la corticale : ce que l'on rencontre dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL ;
- ovaires apparemment au repos, non fonctionnels ;
- dystrophie microkystique ou même aspect sensiblement normal.

La biopsie ovarienne peut compléter utilement la coelioscopie en renseignant sur les caractères histologiques de la corticale, son degré de sclérose, l'état des follicules sous jacent, ce qui constitue un véritable test des possibilités de reprise d'activité des ovaires.

o

Syndrome virilisant, hirsutisme.

Il peut être d'origine fonctionnelle ou lésionnelle, et dans ce cas une origine cortico-surrénalienne est beaucoup plus souvent en cause qu'une origine ovarienne, somme toute rare.

Pour aborder le problème de la physiopathologie de l'hirsutisme, il faut évoquer les données indiquées plus haut et concernant la sécrétion, la production et l'interconversion des principaux androgènes dans les conditions normales et dans les deux sexes.

Quel que soit le type d'hirsutisme, il semble que les taux sanguins de testostérone sont souvent élevés : cela aussi bien dans l'hirsutisme dit idiopathique, faute d'avoir la preuve de son étiologie, que dans l'hirsutisme qui accompagne les ovaires polykystiques. Dans l'ovaire polykystique, les principaux stéroïdes androgènes sont trouvés à une concentration plus importante que chez la femme normale dans le sang veineux ovarien et dans le sang veineux périphérique (RIVAROLA, SAEZ et collaborateurs, 1967). De plus, que l'hirsutisme soit de cause ovarienne ou qu'il soit idiopathique, la production sanguine et la clearance métabolique de la

testostérone sont augmentées. Les chiffres obtenus chez la femme atteinte d'hirsutisme sont égaux à ceux qui sont trouvés chez l'homme normal : la clearance métabolique moyenne est de l'ordre de 600 litres par 24 heures et par mètre carré de surface corporelle. Dans les deux cas, on est amené à évoquer la possibilité d'un métabolisme extra-hépatique de la testostérone, au niveau des organes cibles entre autres. Par contre, la clearance métabolique de l'androsténédione donne un chiffre identique chez la femme normale et chez la femme atteinte d'hirsutisme.

Une hypothèse avait été discutée : dans l'hirsutisme, la conversion de la Delta-4-androsténédione en testostérone circulante serait plus importante que normalement. Hypothèse que les travaux de BARDIN et LIPSETT (1967) ont balayée : ces auteurs ont en effet montré que la proportion de testostérone formée à partir de la Delta-4-androsténédione est la même qu'il s'agisse d'une femme normale ou d'une femme atteinte d'hirsutisme.

Par ailleurs, le rapport de la production sanguine de la delta-4-androsténédione/production sanguine de la testostérone, qui est normalement de 14, s'abaisse à 7 chez les femmes atteintes d'hirsutisme. On pourrait donc penser que dans l'hirsutisme, une partie importante de testostérone n'est originaire ni de la Delta-4-androsténédione, ni d'un autre précurseur. En d'autres termes, dans bien des cas d'hirsutisme, la testostérone serait produite directement soit par l'ovaire, soit par la surrénale.

Plusieurs auteurs ont noté que dans certains cas d'ovaires polykystiques avec hirsutisme,

donc en cas d'hyperandrogénie d'origine ovarienne, le taux de testostérone était très différent selon qu'il s'agissait de sang veineux ovarien ou de sang veineux périphérique. Par contre, en cas d'hirsutisme d'origine surrénalienne, ces différences de concentration de la testostérone se portaient entre le sang veineux périphérique et le sang veineux surrénalien.

D'autres moyens permettent de retenir le rôle essentiel joué par l'ovaire dans la pathogénie de certains hirsutismes : chez la femme castrée, on n'obtient pas de réponse aux gonadotrophines extraites des urines des femmes enceintes ; chez les femmes traitées par les oestro-progestatifs, l'activité d'hormones lutéinisantes s'effondre, ainsi que le taux de sécrétion de la testostérone. Ces données plasmatiques complètent utilement celles du dosage urinaire et celles fournies par les épreuves dynamiques associant la stimulation ovarienne à la gonadotrophine urinaire gravide et la suppression cortico-surrénalienne par la déxaméthasone.

Les travaux récents impriment donc une nouvelle orientation à l'origine des hirsutismes et des virilismes, naguère surtout attribués à une cause cortico-surrénalienne, l'origine ovarienne étant considérée comme rare ; actuellement cette origine ovarienne, du fait sans doute d'une amélioration des techniques biochimiques, apparaît au contraire importante et nullement exceptionnelle. C'est ainsi que C. CONTI a résumé les résultats qu'il a obtenus au moyen du dosage de la testostérone plasmatique chez les femmes atteintes de virilisme et d'hirsutisme ; ce qui lui permet de souligner

l'importance que du point de vue du diagnostic, atteignent les variations de la testostérone plasmatique après administration d'ACTH, de triamcinolone, de gonadotrophines urinaires gravidiques, d'Enovid : ce qui permet de déterminer l'origine - ovarienne ou surrénalienne - du syndrome hyperandrogénique.

Pour CONTI :

- la testostérone est l'une des hormones androgènes les plus fréquemment responsables de l'hirsutisme et du virilisme ;

- la testostérone est souvent très élevée dans l'hirsutisme et le virilisme d'origine ovarienne ;

- toutefois, l'augmentation de la testostérone dans le plasma n'est pas un indice sûr en faveur de l'origine ovarienne de l'hirsutisme ou du virilisme ;

- sur la base de ses propres expériences, CONTI admet que l'origine ovarienne de l'hypersécrétion de la testostérone doit pouvoir être vérifiée par les tests de stimulation et par ceux d'inhibition des surrénales et des ovaires.

L'exploration dynamique du corps jaune par l'épreuve gonadotrophines urinaires gravidiques-déxaméthasone comporte l'administration de 15.000 U.I. de gonadotrophines urinaires gravidiques en six jours, ce qui permet la stimulation maximale du corps jaune et sa transformation pseudo-gestative. L'administration simultanée de 3 milligrammes de déxaméthasone, en supprimant les stéroïdes d'origine cortico-

surrénalienne donne la possibilité d'apprécier la fonction androgène des ovaires. JAYLE a montré alors l'intérêt du diagnostic biochimique de l'hyperandrogénie ovarienne dans le virilisme pilaire : dosage fondé principalement sur deux critères qui sont mis en évidence par une épreuve dynamique de huit jours : le freinage des cortico-surrénales par la déxaméthasone met en évidence un taux résiduel d'androstérone et d'étiocholanolone supérieur à la normale ; taux qui subit une élévation importante après stimulation par les gonadotrophines urinaires gravidiques ; le taux de la testostérone plasmatique est lui aussi augmenté et s'accroît encore après la stimulation gonadotrophinique.

Selon JAYLE, il faut considérer dans l'évolution de l'hyperandrogénie ovarienne cinq étapes successives :

- la première est caractérisée par une hyperandrogénie isolée, associée à une transformation pseudo-gestative normale du corps jaune ;

- une seconde étape est caractérisée en outre par une insuffisance lutéale ; le pourcentage de réponses hyperfolliculiniques est élevé dans ces deux premières étapes, ce qui contraste avec le pourcentage très faible des insuffisances folliculiniques.

- L'insuffisance folliculinique n'apparaît qu'au stade de l'aménorrhée, les ovaires se comportant alors comme des gonades mâles. L'épreuve dynamique entraîne une élévation importante de l'androstérone et de l'étiocholanolone, le niveau des oestrogènes augmentant nettement mais faiblement. Mais il faut aussi savoir que le pourcentage d'hyperandrogénie surrénalienne,

caractérisée par une augmentation de la DHA, est relativement important chez les femmes atteintes d'hyperandrogénie ovarienne. JAYLE fait état de 400 cas d'hyperandrogénie ovarienne : près de 50 % des malades présentaient un virilisme pilaire ; chez 706 femmes sans hyperandrogénie ovarienne, moins de 25 % présentaient de l'hirsutisme.

La proportion de cas d'hirsutisme devient très importante lorsque l'hyperandrogénie ovarienne s'associe à l'hyperandrogénie corticosurrénalienne, ce qui prouve que le rôle des corticosurrénales est important dans l'hyperpilosité. Inversement, le pourcentage d'hirsutisme devient très faible dans l'hyperandrogénie cortico-surrénale sans activité ovarienne. JAYLE en déduit que le virilisme pilaire implique une participation surrénalo-ovarienne.

o

Tumeurs ovariennes virilisantes.

L'hirsutisme que nous avons envisagé plus haut, avec dans sa pathogénie l'intervention d'un hyperandrogénisme ovarien, était fonctionnel, et aucune lésion gonadique, tumorale, polykystique, n'avait été constatée. Un autre aspect de la question concerne l'existence d'une tumeur ovarienne constatée et donnant lieu à un tableau de virilisation de la malade.

Mais c'est toujours le syndrome clinique de virilisation qui, en suscitant des explorations tant biologiques qu'anatomiques, fait découvrir la tumeur de l'ovaire. Ici, il ne s'agit plus

d'un hirsutisme isolé, puisqu'en cas de tumeur virilisante de l'ovaire, la virilisation affecte non seulement le système pileux, mais la morphologie générale : atteinte de la voix, modification de la personnalité. L'aménorrhée qui en général précède cette virilisation, n'a pas suffisamment de spécificité pour orienter le diagnostic. Celui-ci reste limité entre :

- une tumeur ovarienne, et
- une tumeur cortico-surrénale.

Ce sont donc seulement des explorations complémentaires, biologiques, endoscopiques, radiologiques, qui vont permettre cette distinction.

Sur le plan biologique : les 17-cétostéroïdes urinaires sont modérément élevés, mais souvent aussi on les trouve normaux ; lors du fractionnement, on constate une élévation des fractions androstérone et éthiocholanolone le plus souvent.

Dans les épreuves de stimulation, il existe un contraste entre la réponse à l'injection d'ACTH, des 17-cétostéroïdes, qui se comportent normalement, et la forte élévation qui se produit pour ces stéroïdes lorsqu'on injecte la gonadotrophine chorionique. Les épreuves de freinage font apparaître également ce contraste.

Dans les méthodes directes, on aura recours à l'endoscopie, à la coelioscopie, à la culdoscopie, qui permettent d'avoir une vue sur l'ovaire et son aspect. Les examens se compléteraient utilement par une biopsie de l'ovaire.

Les tumeurs de BRENNER représentent une variété rare des tumeurs ovariennes, et parmi elles

peu nombreuses sont celles qui présentent une activité hormonale. Donnons comme exemple de cette éventualité l'observation rapportée par HAMWI en 1963 : une jeune fille de 21 ans, jusque là bien portante, commence une grossesse ; durant les premiers mois de cette gestation se constitue un syndrome de virilisation entraînant une pilosité et une modification de la voix. Cette virilisation va en s'accentuant jusqu'à la fin de la grossesse qui se termine par une césarienne et la naissance d'un enfant de sexe féminin, apparemment normal.

Lors de l'intervention, les deux ovaires avaient semblé normaux. Dans les suites de l'accouchement, l'acné diminua d'intensité tandis que persistaient les autres signes de virilisation. Peu après, on devait constater la présence d'une masse latérale droite. Les examens biologiques étaient normaux.

On intervient et l'on confirme la présence d'une tumeur ovarienne droite : l'histologie montre qu'il s'agissait d'une tumeur de BRENNER. Son exérèse a été suivie d'une régression des signes de masculinisation.

In vitro, une étude biochimique a permis de préciser que le tissu tumoral était capable de synthétiser de la testostérone à partir de la progestérone, mais cette synthèse n'était possible qu'en présence de gonadotrophine chorionique.

Ces résultats permettent une explication pathogénique de cette masculinisation. La tumeur de BRENNER existait avant la grossesse, mais n'avait aucune activité endocrinienne. La sécrétion de gonadotrophines placentaires a permis la

synthèse d'hormones androgènes et la virilisation. Après l'accouchement, cette activité hormonale a disparu. En somme les tumeurs ovariennes devraient pouvoir être classées grâce à une étude biochimique en fonction des hormones qu'elles sont capables de synthétiser.

A propos d'un cas de syndrome virilisant par tumeur ovarienne, LACROIX et collaborateurs ont repris la question dans son ensemble ; pour ces auteurs, l'origine ovarienne du virilisme est beaucoup plus rarement observée que l'origine corticosurrénale : 230 cas de tumeurs ovariennes masculinisantes seulement avaient été publiés dans la littérature médicale mondiale selon l'étude de RIVIERE et LEURET (1961). Les manifestations cliniques ne suffisent pas à attirer l'attention sur l'ovaire, ni à exclure l'hyperactivité cortico-surrénalienne, le diagnostic dépend donc encore largement des données hormonales, et de l'examen gynécologique. Mais le tableau clinique et biochimique est complexe et la classification anatomopathologique, très difficile.

On discute encore au niveau d'une distinction, pourtant simple, entre tumeurs ovariennes virilisantes dérivant des cellules normalement présentes dans l'ovaire, et celles qui proviennent d'éléments d'origine hétérotopique, surtout cortico-surrénalienne. Les tumeurs provenant du blastème ovarien (TEILUM) sont discutées : blastème qui contient des cellules de SERTOLI, produisant des oestrogènes, et des cellules de LEYDIG, produisant des androgènes. Les tumeurs à cellules vacuolées contenant des lipides sont également difficilement interprétables, les aspects histologiques variant d'une zone à l'autre, et leur nature fonctionnelle, hormonale est loin d'être précisée.

Par contre, l'une des plus rares tumeurs virilisantes de l'ovaire dont l'interprétation histologique est reconnue de tous, dérive des cellules du hile de l'ovaire : elle a été décrite par BERGER sous le nom de tumeur de Leydig de l'ovaire.

Les hypernéphromes ovariens, exceptionnels, les lutéomes, rares également, sont des tumeurs ovariennes virilisantes.

LACROIX en 1965, a rapporté une observation très complète de virilisme dû à une tumeur à cellules de Leydig de l'ovaire droit chez une femme de 32 ans. Le syndrome surrénalo-génital congénital a pu être facilement exclu : développement normal jusqu'à l'apparition du syndrome, sauf une modeste hypertrichose ; valeurs normales pour la déhydro-épiandrostérone et pour le prégnanétriol, des 17-hydrocorticostéroïdes. On est beaucoup plus enclin à admettre une forme acquise, en cherchant à distinguer entre origine surrénale et origine ovarienne en tenant compte des données suivantes :

lorsque le syndrome virilisant se manifeste pendant la période d'activité sexuelle, on peut avec de GENNES incliner vers le diagnostic de tumeur virilisante ovarienne. La menstruation jusque là normale, cesse brusquement et totalement. Certes l'aménorrhée se voit également dans le virilisme surrénal, mais son apparition brutale serait plutôt le fait des formes ovariennes.

Le virilisme lui-même doit être considéré en détail ; l'aspect nettement masculin n'est pas fréquent dans les formes d'hyper-corticisme, mais plus souvent marque les tumeurs virilisan-

tes ovariennes, et en particulier, bien que non exclusivement, les tumeurs à cellules de Leydig ; celles-ci comporteraient non rarement une certaine alopécie. Dans les formes cortico-surrénales on trouve plus souvent un faciès arrondi, coloré, une bosse cervico-dorsale, de l'acné, des stries pourpres ; l'atrophie mammaire est plus marquée dans les formes ovariennes.

Le tableau hormonal des tumeurs virilisantes de l'ovaire n'est pas constant et les données biochimiques obtenues ne permettent pas toujours des conclusions fermes. La valeur élevée du taux de base des 17-cétostéroïdes n'est pas discriminante, dans le virilisme ovarien cette donnée peut être normale, sou subnormale. Il a cependant été dit que l'arrhénoblastome ne donne que rarement une augmentation des 17-cétostéroïdes ; comportement qui varie dans les tumeurs issues des cellules du hile de l'ovaire selon les auteurs.

Le test de NETTER, stimulation gonadotrope sous inhibition corticosurrénale, en faisant monter les 17-cétostéroïdes peut, dans sa réponse positive, être interprété en faveur de l'étiopathogénie ovarienne ; de même la détermination par fractionnement des complexes alpha et bêta-17-cétostéroïdes alcooliques. Une augmentation même isolée des alpha-stéroïdes doit selon de GENNES, toujours faire penser à une tumeur masculinisante de l'ovaire, le résultat pouvant être confirmé par le fractionnement chromatographique des 17-cétostéroïdes neutres, avec augmentation des fractions IV et V qui correspondent à l'androstérone et à l'étiocholanolone, les fractions VI et VII des 17-cétostéroïdes oxygénés en C 11 : aspect considéré comme caractéristique des tumeurs viri-

lisantes de l'ovaire. Mais parfois dans cette dernière éventualité, le chromatogramme a pris l'aspect d'un hypercorticisme. Dans de tels cas, il n'est pas impossible de trouver au niveau de l'ovaire des inclusions de cellules corticosurrénales. On voit tous les pièces tendus dans l'interprétation de la chromatographie.

Le rapport entre déhydro-épiandrostérone et 17-cétostéroïdes serait bas dans les tumeurs corticosurrénales, élevé dans les tumeurs ovariennes.

L'existence de la tumeur de l'ovaire sera établie par l'examen gynécologique, la radiographie, le rétropneumopéritoine, la pneumopelvigraphie, la coelioscopie ; la nature de la tumeur sera précisée par l'examen histologique, en particulier lorsqu'il s'agit de cellules de Leydig, vacuolées, lipidiques. Ce type de tumeur par ailleurs se développe surtout après la ménopause, et s'accompagne d'une élimination anormalement élevée de 17-cétostéroïdes urinaires.

o

Dystrophie ovarienne.

C'est sous ce terme général que CARCASSONNE et AYME groupent les divers états pathologiques ovariens susceptibles d'entraîner une hyperandrogénie. Après avoir souligné les divergences persistantes dans le domaine des hyperandrogénies d'origine ovarienne, ces auteurs retiennent deux points acquis :

- la sécrétion androgénique de l'ovaire semble se faire au niveau des cellules hilaires et

principalement à partir du tissu thécal et théco-interstitiel ;

- le traitement chirurgical apporte un bon nombre de guérisons par un mécanisme qui demeure encore bien imprécis.

Le diagnostic d'hyperandrogénie par dystrophie ovarienne exige pour CARCASSONNE la prise en considération d'une série d'éléments :

- les éléments cliniques : ils associent une virilisation : hypertrichose, acné, hypertrophie clitorienne, et des troubles gynécologiques : spanioménorrhée, algies pelviennes, stérilité ; enfin des troubles neurologiques, pouvant aller de la simple dystonie neuro-végétative jusqu'à des syndromes dépressifs graves.

Les résultats des dosages hormonaux ne sont pas toujours concluants, faute de pouvoir mettre en évidence l'hyperandrogénie. Cependant, les épreuves d'exploration dynamiques et couplées de la corticosurrénale et de l'ovaire permettent de préciser l'origine de l'hyperandrogénie en éliminant les causes corticosurrénaliennes.

Les constatations opératoires enfin sont très variables ; les ovaires sont habituellement gros, parfois polykystiques, ou encore lisses et procelainés. En tenant compte de la sclérose corticale, du nombre des follicules primaires, des kystes folliculiniques, de l'importance de l'hyperplasie thécale, de la présence ou de l'absence de corps jaunes, on peut distinguer trois groupes de dystrophies ovariennes :

- l'ovarite sclérokystique,

- le syndrome de STEIN LEVENTHAL,
- un groupe intermédiaire.

Car il existe tous les degrés anatomopathologiques entre l'ovaire de l'ovarite sclérokystique et l'ovaire du syndrome de STEIN LEVENTHAL. CARCASSONNE défend sa conception uniciste en montrant que dans ces différents états la symptomatologie est très voisine ; et que le même traitement chirurgical y est efficace : résection large du pardnchyme ovarien, décortication de l'ovaire chaque fois que l'albuginée est anormalement épaissie. On termine par la protection de l'ovaire à l'aide d'un encapuchonnement tubo-ovarien, par la restauration de la statique pelvienne, si souvent trouvée perturbée, et par le rétablissement d'une vascularisation normale de l'ovaire. Cette attitude thérapeutique permet, dans un certain nombre de cas, la reprise normale du cycle menstruel, et même parfois la survenue d'une grossesse.

Pour J.H. RAVINA cependant, les progrès réalisés dans la connaissance des différentes étapes de la synthèse des sécrétions hormonales d'origine ovarienne ne permettra pas de démembrer ce syndrome dit de dystrophie ovarienne, et de rejeter la conception uniciste soutenue par certains à partir d'une identité de symptomatologie et de thérapeutique. De plus, il semble se confirmer dans certains cas que les troubles peuvent être d'origine congénitale. En particulier dans les syndromes de STEIN LEVENTHAL, on a parfois constaté des modifications du caryotype, mosaïque, permettant de donner à cette entité clinique une autonomie particulière.

Au Colloque consacré aux hyperandrogénies féminines post-pubertaires, en 1958, le syndrome de STEIN LEVENTHAL a fait l'objet d'études particulières. Sur le plan hormonal, Mme A. SEEMAN et VARANGOT ont constaté une baisse passagère des 17-cétostéroïdes plasmatiques et urinaires après résection cunéiforme des ovaires : sur dix cas étudiés, le taux des 17-cétostéroïdes de la veine ovarienne a été trouvé augmenté de 2 à 20 fois par rapport au taux du sang circulant, sur des prélèvements post-opératoires.

Quant à NETTER, à ce même colloque, il s'exprimait en ces termes :

"Tant qu'on n'aura pas défini clairement le syndrome de STEIN LEVENTHAL, il sera difficile d'en parler... Ce syndrome anatomo-clinique peut se caractériser par :

- la progressivité de l'évolution,
- les règles rares,
- l'insuffisance lutéale,
- des ovaires durs et hypertrophiés,
- une absence d'image histologique caractéristique,
- la guérison du syndrome par résection cunéiforme de l'ovaire."

Le cas particulier, parmi les hyperandrogénies d'origine ovarienne, des polykystoses ovariennes, a été également très étudié récemment, en particulier par AXELROD et GOLDZIEHER (1967). La stéroïdogénèse de l'ovaire polykystique est ainsi exposée : la majorité des auteurs s'accordent pour dire que le primum movens de l'ovaire

polykystique siège au niveau de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire des gonadotrophines. Une stimulation tonique et permanente de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculinostimulante induit une hyperplasie thécale interne, laquelle est responsable du profil stéroïdien observé. Il est maintenant établi qu'à ce niveau, la voie Delta-5-3 bêta-OH est prédominante ; il n'existe ni déficit en 3-bêta-Ol-hydroxystéroïde déhydrogénase, ni déficit en enzymes d'aromatisation, déficits pourtant que bien des auteurs continuent d'invoquer.

Au niveau de la thèque interne, il existe une spécificité de substrat pour la 3-bêta-Ol-hydroxystéroïde déhydrogénase, ce qui explique qu'à partir de la prégnénolone, on trouve de la 17-hydroxyprogestérone et de l'androsténédione. La clinique comme le laboratoire permettent de rejeter la notion d'un déficit en enzymes d'aromatisation.

o

Les liaisons entre les constatations biochimiques et les constatations anatomo-cliniques ne semblent donc pas encore établies avec toute la clarté désirable. Les regroupements d'états pathologiques ayant en commun une hyperandrogénie d'origine ovarienne font appel à des arguments aussi convaincants que les démembrements de syndromes apparemment autonomes.

Sans doute, ces incertitudes proviennent des acquisitions quasi-permanentes faites dans le

domaine de la biochimie hormonale. Dans le groupe même des androgènes, bien des distinctions sont faites et leur rattachement à une expression clinique déterminée - ici la virilisation -, n'est évidemment pas aisée, ni même possible. Il est cependant intéressant, en endocrinologie comme en gynécologie, de suivre ces acquisitions pratiquement permanentes dans le domaine hormonal, et d'essayer de leur donner une signification pratique, tant étiopathogénique que thérapeutique. C'est ce que nous avons tenté de faire dans ce modeste exposé.

-:-

V

CONCLUSIONS

-:-

I. Il y a peu d'années encore, l'hormone mâle était considérée comme unique et la testostérone, comme responsable, du fait d'une déviation de la sécrétion ovarienne, des syndromes dits virilisants chez la femme. Mais avec les progrès de la biochimie et de l'endocrinologie, il a été possible d'attribuer un effet virilisant à d'autres hormones normalement sécrétées les unes par la corticosurrénale, les autres par l'ovaire. On a donc utilisé le terme d'androgènes pour désigner toutes les sécrétions susceptibles d'avoir une action virilisante, normale ou pathologique.

II. Ces nouvelles conceptions semblaient avoir un peu fait perdre de vue l'origine ovarienne de certains androgènes, cela surtout, sans doute, parce que devant un virilisme chez la femme, il n'est pas toujours aisé de faire la part respective de l'ovaire et de la corticosurrénale dans cette sécrétion androgénique anormale. Des méthodes récentes aident à cette distinction et justifient la classification des hyperandrogénies féminines d'origine ovarienne.

III. Après avoir rappelé la stéroïdogénèse normale, physiologique, la conversion qui, du cholestérol en passant par les oestrogènes, aboutit aux androgènes, nous avons envisagé les états pathologiques de virilisation dans lesquels l'hyperandrogénie est bien d'origine ovarienne. Il est possible de trouver cette étiopathogénie dans certains hirsutismes, dans certaines tumeurs ovariennes dites virilisantes, dans certaines dystrophies ovariennes, ovaires micropolykystiques, polykystoses ovariennes, syndromes de STEIN LEVENTHAL.

IV. La détermination de l'origine ovarienne d'une hyperandrogénie n'a pas qu'un intérêt dogmatique ; on conçoit qu'elle oriente utilement le diagnostic, partant, le traitement. On comprend alors toute l'importance pratique des récentes méthodes de dosages et d'épreuves dynamiques permettant d'établir un profil stéroïdien exact pour chaque cas étudié.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : H. BRICAIRE

Vu :

Le Doyen honoraire,

Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ARCEO R.B., RYAN K.J.
Conversion of androstenedione to oestrogens by subcellular fractions of the human corpus luteum of the normal cycle.
Acta Endocrinol., 1967, 56, p. 226-229.

AXELBROD L.R., GOLDZIEKER J.W.
Ovaire polykystique et stéroïdogénèse ovarienne.
Acta Endocrinol., 1967, 56, p. 255-271.

BARDIN C.W., LIPSETT M.B.
Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polykystic ovaries.
Journ. Clin. Invest., 1967, 46, p. 891-899.

BARDIN C.W., LIPSETT M.B., EDGCOMB J.K.
Testosterone metabolism and masculinization in stromal hyperthecosis.
New Engl. Journ. Med., 1967, 277, p. 399-410.

BEAULIEU E.E.
Production et métabolisme des androgènes dans l'hirsutisme.
Colloque Fonction Endocr. ovaire, Paris, 4-9 mai 1965.

BEAULIEU E.E.
Sur la complexité du métabolisme et l'interprétation des mesures des androgènes en 1965.
XXXVe Congrès Français de Médecine, Paris, 23-25 sept. 1965.

BEGUE J.A.
Etude du taux de sécrétion des androgènes, des oestrogènes et des progestagènes par les ovaires humains normaux.
Colloque Fonction Endocr. ovaire, Paris, 4-9 mai 1965.

BRICAIRE H., MOREAU L., ELISSADE B., BOUVIER J.M.
Syndrome aménorrhée galactorrhée en rapport avec un adénome chromophobe de l'hypophyse (syndrome d'Argons Del Castillo ou de Forbes Albright).
Colloque hyperandrogénies féminines post-pubertaires, Paris, 9 mai 1958.

CARCASSONNE M., MERITE G., AYME Y.
Hyperandrogénies par dystrophie ovarienne.
Journ. Chir., fév. 1964, 87, p. 163-180.

CHOSSON J., SERMENT H., RUF H., CODACCIONI J.L.
Polykystose ovarienne et hyperandrogénie.
Colloque hyperandrogénies féminines post-pubertaires, Paris, 9 mai 1958.

CONTI C.
Testostérone plasmatique dans l'hirsutisme et le virilisme ovarien.
Colloque Fonction endocr. de l'ovaire, Paris, mai 1965.

DE GENNES L.
Maladies des glandes endocrines.
Flammarion éd.

DIGNAM W.S., PION R.J., LAMB E.J., SIMMER H.H.
Plasma androgens in women II.
Acta Endocrinol., 1964, 45, p. 254-264.

FRADIN J., ISIDOR P.
Syndrome androgénique de la gestation et hyperplasie théco-interstitielle des ovaires. Origine ovarienne vraisemblable de la sécrétion androgénique.
Soc. Cyn. Obst. Fr. Group. Région parisienne, 7 fév. 1966.

HAMWI W.F.
Synthesis of testosterone by an ovarian Brenner's tumor.
Am. Journ. Obst. Gyn., 15 août 1963, 86, p. 1016-1026.

HORTON R., ROMANOFF E., WALKER J.
Androstenedione and testosterone in ovarian venous and peripheal plasma during ovariectomy for breast cancer.
Journ. Clin. Endocrinol., 1966, 25, p. 1267-1273.

HUANG W.Y.
Studies on the hydroxylation and metabolism of Delta-4-androstene-3-17-dione-7-H3 in the human corpus luteum tissue.
Steroids, 1967, 9, p. 485-493.

JAYLE M.F.
Fonctions endocriniennes de l'ovaire.
Gauthier Villars, éd., Paris, 1965.

JAYLE M.F.
Hyperandrogénie ovarienne, diagnostic biochimique et rôle dans le virilisme pilaire.
Colloque Fonct. Endocr. ovaire, Paris, 4-9 mai 1965.

LACROIX L., PIANCINO G., DELLEPIANE M.
Syndrome virilisant dû à une tumeur ovarienne.
Presse Méd., 27 janv. 1965, 73, p. 255-260.

LAFFARGUE P., PAYAN H., RAMPAL M., COIGNET J., PIANA L.
Lutéome sécrétant ou hyperplasie stromale lutéinisée de l'ovaire gravide. Virilisme de la mère et pseudo-hermaphrodisme féminin du nouveau-né.
Presse Méd., 24 janv. 1968, 76, p.155-158.

LANTHIER A.
Syndrome de Stein Leventhal, in
Les hyperandrogénies, XXXVe Congrès Fr. Méd., Masson éd., Paris, 1965, C.R., p. 162.

LLOYD C.W., LOBOTSKY J., SEGREE E.J., KOBAYSHI T., TAYMOR M.L., BATT R.E.
Plasma testosterone and urinary 17-ketosteroids in women with hirsutism and polykystic ovaries.
Journ. Clin. Endocrinol., 1966, 26, p.314-324.

MAHESH V.B.
Androgen secretion in Stein Leventhal syndrome.
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, p. 1282-1290.

MAUVAIS JARVIS P.
Recherches sur les anomalies endocriniennes rencontrées au cours du syndrome de Stein Leventhal.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, 77, p. 611-615.

MAUVAIS JARVIS P., JAYLE M.F., DECOURT J., LOUCHART J., TRUFFERT J.
Etude sur le métabolisme des androgènes après administration des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation.
Acta Endocrinol., 1965, 50, p. 131-138.

MAUVAIS JARVIS P.
Les androgènes ovariens. Classification des hyperandrogénies ovariennes.
XXXVe Congrès Fr. Méd. Paris, 23-25 sept. 1965, Masson éd., p. 132.

MAUVAIS JARVIS P., JAYLE M.F., DECOURT J., LOUCHART J.
Etudes sur le mode réactionnel de l'ovaire à l'injection de gonadotrophines humaines (HMG et HCG).
Presse Méd., 30 sept. 1967, 75, p. 1971-1974.

MAUVAIS JARVIS P., BERCOVICI J.P.
Biogénèse des stéroïdes ovariens.
Presse Méd., 9 mars 1968, 76, p. 571-574.

Sécrétion, production et interconversion des principaux androgènes (sujets normaux et femmes hirsutes).
Presse Méd., 5 oct. 1968, 76, p.1767-1770.

PHILIPP E., STANGE H.H.
Le lieu de formation des hormones androgènes au cours des troubles génitaux chez la femme.
Colloque des hyperandrogénies féminines post-pubertaires, Paris, 9 mai 1958.

RICE B.F., HAMMERSTEIN J., SAVARD K.
Steroid hormone formation in the human ovary. III. Action of gonadotrophins on

testosterone synthesis by normal ovarian stromal tissue.
Steroids, 1964, 4, p. 199-202.

RIVAROLA A.M., SAEZ J., JONES H.W., JONE J.G., MICSON Cl.
The secretion of androgens by the normal polycystic and neoplastic ovaries.
Johns Hopkins, Med. Journ., 1967, 121, p. 82-92.

ROSNER J., POUMEAU-DELILLE G., TRAMEZZANI J.H., CARDINAL D., COURRIER R. rapp.
Production in vitro d'androgènes par l'ovaire de la rate stérile.
C.R. Acad. Sc., 5 juillet 1965.

STERNBERG W.H.
The morphology of androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells.
Am. Journ. Path., 1949, 25, p. 493-501.

TEILUM G.
Classification of testicular and ovarian androblastoma and Sertoli-cell tumors.
Cancer, 1958, 11, p. 4-10.

TAMM J.
Testosterone.
G. Thieme, ed., Stuttgart, 1968.

THOYER ROZAT J.
La coelioscopie gynécologique dans les hyperandrogénies d'origine ovarienne.
XXXVe Congrès Fr. Méd., Paris, 23-25 sept. 1965.

VAGUE J., PAYAN H., MURATORE R., TEMINE-MORHANGE A., GARRIGUES J.C., BERTHET J.
Introduction physiologique et clinique à l'étude des hyperandrogénies féminines post-pubertaires.
Colloque Paris, 9 mai 1958.

VARANGOT M., CEDARD L. Mme
Dosage comparatif des androgènes sanguins dans le sang veineux et le sang ovarien.
C.R. Soc. Biol., 24 oct. 1959.

-:-

TABLE DES MATIERES

I - Introduction ..... p. 11

II - Fonctions endocriniennes de l'ovaire normal ..... p. 19

III - Sécrétions des principaux androgènes chez la femme normale ..... p. 29

IV - Les androgènes ovariens dans divers états pathologiques ..... p. 35

V - Conclusions ..... p. 55

Bibliographie ..... p. 59